

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNEE 1971

104

T H E S E

P O U R L E

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d' Etat)

P A R

Eliane G R O S S née G R I M B E R G

Le 27 Mai 1931 à PARIS
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ACCIDENT ANAPHYLACTIQUE DU A UN ANTICORPS ANTI IgA CHEZ UN
SUJET aGAMMAGLOBULINEMIQUE A

Président : Monsieur le Professeur Robert A N D R E



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556004_0011

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNEE 1971

N°

T H E S E

P O U R L E

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d' Etat)

P A R

Eliane G R O S S née G R I M B E R G

Le 27 Mai 1931 à PARIS
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ACCIDENT ANAPHYLACTIQUE DU A UN ANTICORPS ANTI IgA CHEZ UN
SUJET agAMMAGLOBULINEMIQUE A

Président : Monsieur le Professeur Robert A N D R E



UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires

M M .

ANDRE R. Hématologie
BRISSAUD H. Pédiatrie
BROCARD R. Médecine
CAROLI J. Médecine
CATINAT J. Cardiologie
CERBONNET G. Chirurgie
CHERIGIE Ed. Radiologie
CHIGOT P.L. Chirurgie infantile
CONTAMIN Fr. Neurologie
CONTE M. Médecine
DAGUET L. Bactériologie
DEBRAY J. Médecine
FLABEAU F. Chirurgie
GERBEAUX J. Thérapeutique
GOSSET J. Chirurgie

M M. HUGELIN A. Physiologie
LAPLANE R. Pédiatrie
LE LORIER G. Obstétrique
LOEPER J. Médecine expérimentale - Immunologie.
LOYGUE J. Chirurgie
MAROIS M. Histologie
MERGER R. Obstétrique
MILHAUD G. Biophysique
NICK J. Neurologie
ORCEL L. Anatomie Pathologique
PERRAULT M. Médecine
POLONOVSKI Cl. Pédiatrie
POLONOVSKI J. Biochimie
RICHET G. Néphrologie
WOLFROMM R. Médecine.

Professeurs sans chaire

M M.

BRICOUT F. Bactério-Virologie
CHALUT J. Radiologie
CHAPUT A. Stomatologie
DUHAMEL G. Hématologie
GIRARD F. Physiologie

M M.

GOLVAN Y.J. Parasitologie
LESTRADET H. Pédiatrie
PICARD J. Biochimie
ROUX Ch. Embryologie

Maîtres de Conférences

M M.

AKOUN G. Médecine
ARDAILLOU R. Physiologie
BAUX S. Chirurgie
BOURY G. Chirurgie
CHEYMOL G. Pharmacologie
CHOUARD Cl. O.R.L.
CLOAREC M. Médecine
COMBRISSEON A. Hématologie
COSCAS G. Ophtalmologie
DAUTRY P. Chirurgie
DELIGNE P. Anesthésiologie
DOYON D. Radiologie
DRY J. Médecine
FOUET P. Thérapeutique
GAUTIER H. Physiologie

MM .

LASFARGUES G. Pédiatrie
LAUGIER A. Radiologie
LEVY V.G. Médecine
MALAFOSSE M. Chirurgie
MENSCH B. Biophysique
MERY J. Ph. Néphrologie
MIGNON Fr. Néphrologie
Mme OPOLOJ. Médecine
MM. PAQUELIN Fr. O.R.L.
PIERON R. Médecine
PISSARRO B. Médecine préventive
POULET J. Médecine
RAMPINI Cl. Biochimie
RICHARDET J.M. Pédiatrie
ROLAND R. Anatomie pathologique

.../...

I.

GRUNER M.	Chirurgie infantile	MM.	SALAT J.	Obstétrique
GUILMET Cl.	Anesthésiologie		SALMON Ch.	Hématologie
GUIRAUDON G.	Anatomie		SANTARELLI J.	Obstétrique
HERMAN D.	Médecine		WARGON H.	Médecine expérimentale
HUGUET Cl.	Chirurgie		WEINMANN S.	Biochimie
HUGUIER M.	Chirurgie.			

Enseignants Associés

Professeur Associé	M.M. BLOCH - MICHEL H.	Rhumatologie
M.C.A. ASSocié	ELIAKIS Em.	Médecine Légale

Enseignants Contractuels

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique
--------	--------------	-------------------------

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM.	DUNET	Endocrinologie
	BRUEZIERE	Chirurgie infantile		LOFFREDO	Obstétrique
	CRISTOL	Cardiologie		SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique		MIGNOT	Neurologie
	DES LAURIERS	Neurologie		SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		VANNIER	Pneumologie

A mes Parents

A ma Belle - Famille

A Bernard,

Caroline

Eric

Isabelle

Béatrice

Henri

A mes Amis Lenchener

Et à tous mes Amis.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Robert ANDRE

qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma sincère gratitude
et de ma profonde admiration.

A Monsieur le Professeur J.P. SOULIER

En témoignage de mon profond respect et de ma
reconnaissance pour l'enseignement du Centre National
de Transfusion Sanguine.

A Monsieur le Professeur Agrégé Charles SALMON

qui m'a si amicalement accueillie dans son Service, où ce travail
a été fait.

A Monsieur le Docteur Alain GERBAL

qui a inspiré et guidé cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration.

A Monsieur Claude ROPARS

sans qui cette étude ne serait pas,

En témoignage d' estime et de gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean MOULLEC

qui m'a réintroduit dans cette passionnante discipline.

A mes Maîtres d'Externat :

A la mémoire de Mr. le Professeur BROCC

Mr. le Professeur DUPERRAT

Mr. le Docteur SALLET

Mr. le Professeur KOURILSKY

Mr. le Docteur CELICE

A la mémoire de Mr. le Docteur CATTAN

A la mémoire de Mr. le Professeur CHEVALLIER

(1)

P L A N
- - - -

I - GENERALITES SUR LES IMMUNOGLOBULINES.

II - IgA : STRUCTURE ET ROLE BIOLOGIQUE.

III - A PROPOS DE L'OBSERVATION DE MONSIEUR "DEL... "

IV - CONCLUSION

V - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(2)

C H A P I T R E I
- - - - -

GENERALITES SUR LES IMMUNOGLOBULINES

I - INTRODUCTION A L'ETUDE DES IMMUNOGLOBULINES (I_{gg})

On entend par immunoglobulines, toutes les protéines d'origine animale douées d'une activité anticorps et, plus généralement, toutes les protéines normales ou pathologiques dont la structure moléculaire est semblable ou voisine de celle des anticorps.

En pratique, actuellement, les immunoglobulines sont définies par l'intermédiaire de leurs déterminants antigéniques spécifiques.

En 1964, l' Organisation Mondiale de la Santé a mis au point une terminologie homogène qui concerne les cinq classes d'immunoglobulines décrites jusqu'à ce jour.

Le tableau suivant résume les caractères physico-chimiques et biologiques de ces protéines.

Principales propriétés des cinq classes d'immunoglobulines.

	IgG ou γG	IgA ou γA	IgM ou γM	IgD ou γD	IgE ou γE
Taux sérum adulte normal (mg/ml) - moyen - extrêmes	11,7 6.5 - 17	2,2 1 - 4	1,2 0,5 - 2,2	0,025 0,003 - 0,14	0,0003 0,0001 - 0,0014
Constante de sédimentation	7 S	7 S (+ polymères 9 à 17 S)	19 S	7 S	8 S
Poids moléculaire	155 000	170 000	900 000 (5 x 180 000)	155 000	195 000
Glucides totaux (mg p.100)	2 - 3	5 - 10	8 - 12	11	10
Formule moléculaire	$\gamma 2$ ou $\gamma 2$ $\lambda 2$	$\alpha 2$ ou $\gamma 2$ $\lambda 2$	($\mu 2$ ou $\gamma 2$) 5 ($\mu 2$ $\lambda 2$) 5	$\delta 2$ ou $\gamma 2$ $\lambda 2$	$\epsilon 2$ ou $\gamma 2$ $\lambda 2$
Allotypes Gm Inv	+ +	- +	- +	- +	- +
Demi-vie (jours)	²⁴ (sauf IgG 3)	6	5	3	?
Synthèse (mg/kg/jour)	42	21	4	0,4	?
Distribution intravasculaire (%)	44	40	70	73	?
Secretions exocrines		++			
Fixation du C'	⁺ (sauf IgG 4)				
Transfert placentaire	⁺ (sauf IgG 2)				
Anaphylaxie cutanée passive Réagines	⁺ (sauf IgG 2)				⁺ +

(5)

L'hétérogénéité de cette population répond à l'extrême variété des sollicitations antigènes auxquelles sont soumis un individu. Au cours de ces dix dernières années, l'utilisation des méthodes immunologiques et physico-chimiques a permis de définir les trois niveaux auxquels se manifeste cette hétérogénéité :

- L'isotypie est une spécificité d'espèce, elle définit les classes et les sous-classes.

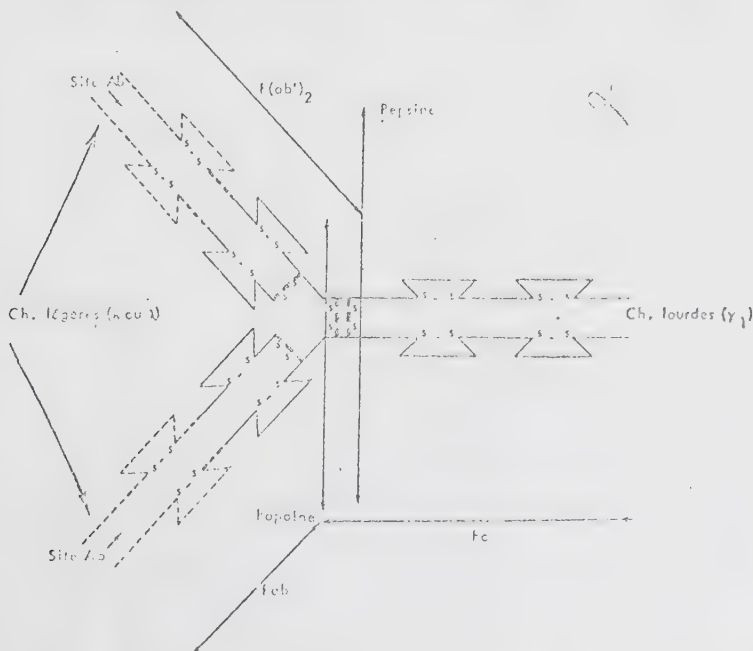
- L'allotypie est une spécificité propre à certains individus d'une même espèce.

- L'idiotypie est le reflet de la conformation moléculaire spécifique d'un site anticorps donné.

Autre conséquence de cette extraordinaire complexité des immunoglobulines, l'analyse structurale n'a pu progresser que grâce à l'étude de populations homogènes d'immunoglobulines, c'est-à-dire, des protéines du myélome ou de la macroglobulinémie.

On est frappé aussi par les similitudes que les immunoglobulines présentent entre elles ; elles possèdent toutes une structure de base à quatre chaînes polypeptidiques, elles possèdent des déterminants antigéniques communs qui permettent de les classer.

II - STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES (7 et 34).



Nous pouvons aborder maintenant l'étude de la structure des immunoglobulines.

La molécule d'immunoglobuline G ou IgG nous servira de modèle pour cette étude à cause de sa concentration sérique élevée et de la facilité avec laquelle on l'obtient à l'état purifié.

Rappelons cependant, qu'en raison de la diversité tout du moins chimique, des immunoglobulines du sérum humain normal, même à l'intérieur d'une classe, on fait appel habituellement aux protéines monoclonales du myélome pour étudier leur structure.

1°) METHODE D'ETUDE

Ce n'est qu'en 1959 que la structure de base des immunoglobulines a pu être élucidée grâce aux travaux d' EDELMAN et de PORTER.

EDELMAN (14), grâce à une technique de réduction des ponts disulfures, et après séparation des éléments obtenus, a pu établir que la molécule d'immunoglobuline était constituée de deux chaînes lourdes (Heavy chains ou chaînes H) à poids moléculaire de 50.000 environ et de deux chaînes légères (Light chains ou chaînes L) à poids moléculaire d'environ 20.000.

Toutes les immunoglobulines possèdent les mêmes chaînes légères dont il existe deux variétés Kappa et Lambda ; la chaîne lourde, par contre, est propre à chaque classe d'immunoglobuline.

PORTER (32,33) grâce à l'hydrolyse enzymatique (papaïne) des gamma G de lapin, et, après séparation des trois fragments obtenus par chromatographie sur carboxyméthylcellulose, a pu établir que des fragments I et II possédaient chacun un site actif vis à vis de l'antigène, le fragment III supportait la majorité des propriétés antigéniques de la molécule.

FRANKLIN (18) a fait des constatations analogues sur la molécule d'immunoglobuline humaine.

L' O.M.S. a normalisé la nomenclature et actuellement, les fragments I et II de PORTER sont appelés Fab (abréviation de " antigen binding fragment ", le fragment III est appelé Fc (fragment cristallisable).

L'association des deux techniques (réduction des

ponts disulfures et digestion enzymatique par la papaïne) a permis de constater que le fragment Fab est constitué d'une chaîne légère et d'une partie de la chaîne lourde. Le Fd, l'ensemble ayant une activité d'anticorps monovalent ; le reste de la chaîne lourde représente le Fc, il n'y a pas d'activité anticorps, mais il possède d'autres propriétés biologiques : le site de fixation du complément, de réactivité, avec le facteur rhumatoïde, de la fixation à la peau, ainsi que la configuration moléculaire responsable du passage transplacentaire des IgG (seulement).

La digestion par la pepsine aboutit à des résultats quelque peu différents : un fragment F (ab)² qui a des propriétés d'anticorps divalents et le Fc est dégradé en plusieurs sous fragments.

Nous avons pris contact avec le schéma d'ensemble de cette molécule et avec les fonctions se rapportant à telle ou telle partie de la molécule.

Pour mieux la visualiser, mentionnons qu'en 1964, EDELMAN et GALLY (15) ont proposé un modèle à trois dimensions de la molécule d'immunoglobuline sous forme d'un cylindre à base elliptique dont chaque extrémité est occupée en partie par le site actif anticorps.

Enfin, l'étude au microscope électronique des préparations de gamma G a confirmé l'existence de figure géométrique en Y suggérée par les études de diffraction aux rayons X.

Il apparaît donc qu'autour d'une région "charnière" (riche en proline) flexible, l'angle formé par les deux fragments Fab pouvait varier de 0 à 180°.

VALENTINE et GREEN (43) ont pu déterminer sur des photographies ultra-microscopiques, les dimensions respectives des molécules entières ou de leurs fragments.

2°) STRUCTURE PRIMAIRE DES CHAINES :

C'est cette structure qui servira de base chimique à l'hétérogénéité antigénique.

a) Structure primaire des chaînes légères :

Les chaînes légères réalisent le trait d'union entre les différentes classes d'immunoglobulines et établissent une parenté chimique intime entre ces molécules ; ces dernières années, ont vu démontrer, de surcroît, l'identité entre les chaînes légères des immunoglobulines et les protéines de Bence Jones. Ce fait pose le problème du mécanisme de synthèse des immunoglobulines et évoque l'hypothèse du gène archaïque unique remanié au cours de l'évolution d'où dérivent les différentes variétés moléculaires d'immunoglobuline.

Ainsi donc, chaînes communes à toutes les classes, et de deux types Kappa ou Lambda.

D'un poids moléculaire de 22.500, les chaînes légères sont constituées de 214 acides aminés presque exactement divisibles en deux parties :

- La partie N terminale s'étend jusqu'au résidu 107, c'est le segment variable d'une protéine à l'autre.

- La partie C terminale est constante sauf dans quelques positions connues où des échanges sont en rapport avec des déterminants antigéniques : ainsi, dans les protéines Kappa, la position 191 est occupée soit par une leucine (définissant l'allèle Inv^1 ou Inv^2), soit par une valine (Inv^3).

Pour les protéines Lambda, selon qu'il existe une lysine ou une arginine en position 190, on a respectivement les spécificités OZ^+ et OZ^- ; en position 154, l'interchange sérine glycine est responsable de la spécificité Kern.

A l'intérieur des segments variables, il existe tout de même, des analogies de séquence entre certaines chaînes qui définissent ainsi des sous-groupes. On a pu ainsi mettre en évidence trois sous-groupes de chaînes Kappa : VKappa I, VKappa II, VKappa III, et cinq sous-groupes de chaînes Lambda : VLambda I à VLambda V .

b) Structure primaire des chaîne lourdes :

Ce sont ces chaînes qui donnent la spécificité

moléculaire à chacune des classes d'immunoglobuline.

Elles sont constituées de 446 acides aminés environ et là encore, il existe deux fragments :

1°) Un fragment variable : de longueur comparable à celui de son homologue de la chaîne légère qui est formé par environ 110 acides aminés N terminaux, le degré de variabilité est important puisqu'il atteint 75 % des sites.

Il est probable que la juxtaposition des segments variables des chaînes légères et des chaînes lourdes constitue le pôle actif vis à vis des antigènes.

Comme pour les chaînes légères, on a défini quatre sous groupes : VH I à VH IV.

Mais en plus, ces sous-groupes sont communs à toutes les classes d'immunoglobulines, et, à l'intérieur de ces classes, vraisemblablement à toutes les sous-classes.

2°) Un fragment constant : de 300 acides aminés C terminaux qui présentent une certaine répétition séquentielle, en trois zones a, b et c.

Il est probable que chaque partie constante des chaînes lourdes est associée au hasard avec une partie variable appartenant à un des sous-groupes. Ce raisonnement est valable pour les chaînes Kappa et Lambda.

En outre, les parties constantes des chaînes L et celles des chaînes H ont des homologues étroites dans leur séquence.

Sur la chaîne lourde se situent les sites de fixation des groupements glucidiques en position 297, ce sont donc des glycoprotéines.

Le problème n'est pas tranché de l'existence ou non de copule glucidique sur les chaînes légères.

c) Les ponts disulfures :

Deux types :

- Interchaînes : interchaîne lourde et chaîne légère, interchaînes lourdes.

- intrachaînes : qui forment des boucles sur les chaînes qui les supportent.

Il est à remarquer qu'après réduction des ponts disulfures et séparation des éléments, les chaînes ont une grande tendance à se recombiner pour donner la molécule initiale qui a gardé la plupart de ses activités.

- Les ponts disulfures des chaînes légères :

Un seul pont interchaîne relie la chaîne légère à la chaîne lourde. Les quatre autres résidus cystéines forment deux ponts intrachaînes qui englobent soixante acides aminés. La position du pont H - L varie d'une sous-classe à l'autre.

- Les ponts disulfures des chaînes lourdes :

Le nombre des ponts inter H - H est variable d'une sous-classe à l'autre et caractéristique de ces sous-classes, ceci met l'accent encore une fois sur cette région charnière de la molécule où se fait l'articulation de la forme en y, le nombre des ponts peut faire varier la flexibilité de la protéine et influencer l'activité anticorps.

Quatre ponts disulfures intrachaînes se partagent d'une façon invariable les 440 acides aminés.

Enfin, si on superpose les différentes parties des chaînes légères et lourdes, séquence à séquence, on constate que les cystéines occupent toujours les mêmes positions - ce fait ajoute à l'argument d'un gène commun ancestral formé d'une centaine de résidus dont nous avons déjà parlé.

Ce gène commun a subi bien des remaniements au cours de l'évolution pour donner la molécule d'immunoglobuline actuelle dont l'hétérogénéité est responsable des spécificités isotypiques, allotypiques et idio-

III - SPECIFICITES (36)

- Les spécificités isotypiques :

1°) En fonction des chaînes légères, par leur segment constant. Ces chaînes, présentes chez tous les individus normaux, répondent à la définition même de l'isotypie - selon le type d'immunoglobuline, la répartition

des chaînes Kappa et Lambda est différente.

Nous avons vu que les spécificités OZ et Kern des chaînes Lambda définissent des sous-types et sont des spécificités isotypiques.

Lambda 1	K - OZ -
Lambda 2	K - OZ +
Lambda 3	K + OZ -

Aucun sous type n'est connu pour les chaînes Kappa.

2°) En fonction des chaînes lourdes : par leur partie constante.

- Spécificités allotypiques :

Un allotype est un facteur antigénique présent chez un certain nombre d'individus d'une même espèce. Un allotype se doit en outre d'être une structure antigénique sous contrôle génétique, c'est à dire, se transmettant selon le type mendélien.

Les allotypes du système Am propres aux chaînes lourdes des IgA trouveront tout naturellement leur place dans le chapitre suivant.

1°) Le système Inv.

Les allotypes du système Inv. ne se retrouvent que sur les chaînes légères des immunoglobulines et par conséquent, ils sont communs aux cinq grandes classes d'immunoglobuline IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

On a décrit trois allèles qui définissent 5 phénotypes, si on tient compte du gène silencieux Inv. (Y).

Inv. (1)	Inv. (1, 2, - 3)
Inv. (1,2)	Inv. (1,-2, - 3)
Inv. (3)	Inv. (1, 2, 3)
	Inv. (1,-2 3)
	Inv. (-1,-2, - 3).

Il semblerait en outre, que la spécificité allotypique d'une chaîne légère dépende de l'isotype de la chaîne lourde à laquelle elle est associée. Enfin, le taux d'un isotype dans un sérum dépendrait d'un allotype.

2°) Le système Gm :

Les spécificités Gm sont toutes localisées sur les chaînes lourdes des gamma G.

3°) Le système Isf porte un seul facteur localisé sur le Fc des gamma G₁ .

Pour terminer l'étude de l'allotype, il nous faut considérer le phénomène de l'haploïdie fonctionnelle : chez un individu hétérozygote aucune molécule ne porte simultanément les deux spécificités, par exemple, chez un sujet Inv (1,3) certaines chaînes Kappa sont Inv. (1), d'autres sont Inv (3), aucune n'est Inv (1,3) et pourtant chaque immunocyte de cet individu porte le patrimoine génétique complet, il est biologiquement diploïde et fonctionnellement haploïde.

La cellule ne synthétise le produit que d'un seul chromosome à la fois, ceci s'expliquerait par la répression d'un des chromosomes en " trans ".

- Les spécificités idiotypiques :

Des travaux sur les lapins (31) , d'abord immunisés par Salmonella Typhi, chez l'homme ensuite, à l'aide d'anti A purifiés, ont conduit à des conclusions qui semblent devoir être remises en cause à l'heure actuelle. Les caractères idiotypiques reflètent la structure primaire et la conformation moléculaire d'un site d'anticorps donné.

Nous allons maintenant envisager le rapport qui existe entre la structure primaire et la conformation moléculaire des immunoglobulines et leurs fonctions biologiques.

IV - ROLE BIOLOGIQUE1°) Propriétés biologiques du fragment Fab :

La spécificité anticorps d'une immunoglobuline est déterminée par la structure primaire du fragment N terminal du Fab. Mais cette structure primaire induit secondairement la structure tertiaire de cette extrémité qui lui confère son rôle fonctionnel.

Certes , chaque chaîne séparée garde une activité anticorps

résiduelle , mais c'est la coopération structurale des deux chaînes qui détermine la conformation la mieux adaptée à l'antigène et réalise la plus grande affinité de liaison.

On admet donc actuellement, que les deux chaînes participent à l'activité anticorps et que la chaîne lourde joue un rôle majeur plus important que la chaîne légère.

Ce site anticorps ainsi constitué a la forme d'un réceptacle dont la configuration s'adapte à celle de l'antigène ; sa taille a pu être définie : $34 \times 12 \times 8 \text{ \AA}$.

Des études physico-chimiques (38) indiquent que certains acides aminés des deux chaînes entrent directement en contact avec le déterminant antigénique, tandis que les régions voisines se moulent sur lui ; il y a deux fois plus de résidus qui participent à la combinaison avec l'antigène sur les chaînes lourdes que sur les chaînes légères.

Ces résidus se situent tous sur la première anse des chaînes légères.

Les acides aminés qui entrent en contact avec l'antigène peuvent être très éloignés l'un de l'autre sur la chaîne polypeptidique, mais ils sont rapprochés les uns des autres par le plissement des chaînes qui leur permet alors de jouer leur rôle.

Avant de terminer avec la fonction anticorps des immunoglobulines, nous voudrions introduire une notion pratique, celle de la spécialisation des différentes classes d'immunoglobulines dans leur fonction anticorps et évoquer son incidence sur le plan thérapeutique.

En effet, l'étude comparative des activités anticorps antibactériennes des IgG, IgA et IgM (40) a montré que cette activité s'exerçait préférentiellement ou au contraire était nulle sur certains antigènes bactériens, or les préparations thérapeutiques contiennent 90 % au moins d' IgG, peu d' IgA , et pour ainsi dire, pas d' IgM.

Nous allons passer en revue les autres fonctions biologiques des immunoglobulines très rapidement, parce que la plupart d'entre elles ne concernent pas les IgA ; elles sont toutes situées sur le Fc.

2°) Propriétés biologiques du fragment Fc :

a) Site de fixation du complément :

Le complément peut se fixer dans certains cas une fois le complexe antigène anticorps formé.

b) Passage transplacentaire :

Passage actif chez l'homme qui concerne seules les IgG (sauf les IgG₂) et pas les autres immunoglobulines 7 S.

c) La fixation sur les tissus, sur les globules blancs, les mastocytes, de certains anticorps cytophiles est à la base des réactions anaphylactiques et allergiques.

d) Adaptation à l'environnement :

Le meilleur exemple est fourni par l' IgA sécrétoire qui joue un rôle fondamental dans la défense immunitaire locale au niveau des bronches et du tube digestif.

c) Les propriétés métaboliques :

Elles dépendent de la région constante puisqu'elles varient non seulement d'une classe à l'autre, mais aussi d'une sous-classe à l'autre, la distribution intra-vasculaire de même que la 1/2 vie sérique dépendent de la classe considérée.

C H A P I T R E I I

L' I g A

Nous avons intentionnellement développé le chapitre des généralités pour aborder l'étude de l' IgA proprement dite en s'attachant à ses particularités.

Il existe deux types d' IgA qui diffèrent essentiellement par leur structure et leur rôle biologique : l' IgA sérique et l' IgA sécrétoire.

I - L' IgA SERIQUE

1°) GENERALITES

L' IgA sérique est absente à la naissance, elle apparaît vers quatre semaines et atteint le taux adulte à la fin de la première année .

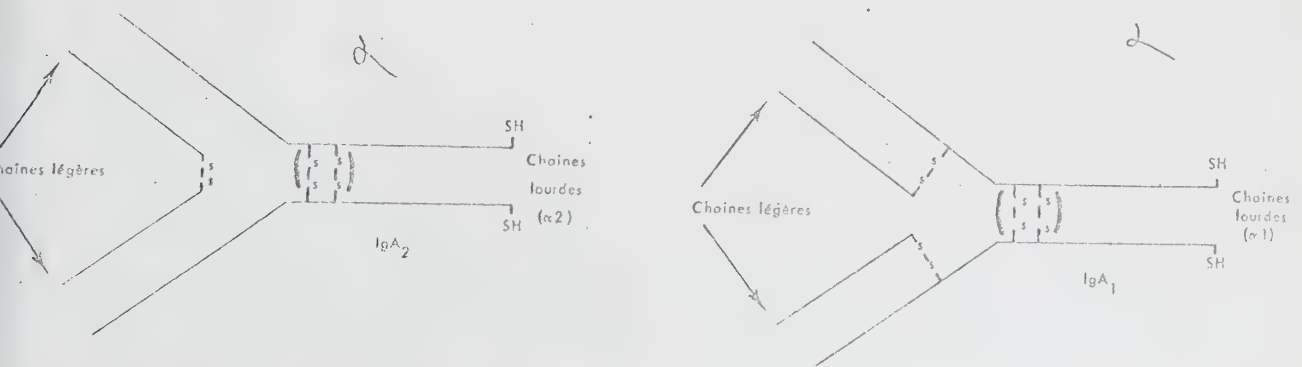
La molécule d' IgA sérique a un poids moléculaire de 165.000 et un coefficient de sédimentation de 7 S grâce au radical cystéinyl C terminal, plusieurs molécules peuvent se grouper pour former des polymères de 9 S, 11 S, 13 S.

2°) STRUCTURE

a) La structure de base est celle de l'immunoglobuline G prise comme type de description, cependant :

- les chaînes lourdes, dites alpha, sont caractérisées par leur poids moléculaire, leur taux élevé en sucres 10 %, leur caractère antigénique.

D'après leur chaîne lourde, on a décrit deux sous-classes d' IgA :



- L' IgA₁ correspond aux chaînes alpha₁, elle représente 93 % environ des IgA sériques, sa structure répond au schéma général des immunoglobulines.

- L'IgA₂ répond aux chaînes alpha₂, un petit nombre partage la structure de base des immunoglobulines, mais la majorité se distingue par une conformation tout à fait particulière par rapport à celle des autres immunoglobulines étudiées jusqu'à présent : les chaînes légères sont dimérisées et ne sont pas reliées aux chaînes lourdes par des ponts disulfures .

b) La découverte de deux sous(classes d' IgA globulines a été faite simultanément en 1966 par trois équipes : VAERMAN et HEREMANS (42), KUNKEL et PRENDERGAST (24) , FRANKLIN et FEINSTEIN (16).

En résumé, l'enquête de VAERMAN et HEREMANS (42) sur 332 protéines monoclonales, par la méthode d' immunodiffusion d' OUCHTERLONY sur des séries de dilutions en saline.

Celle de KUNKEL (25) sur un sérum "De", par une réaction de précipitation d'abord, par des réactions d'inhibition de l'agglutination passive ensuite (les protéines plasmatiques étant fixées sur les hématies par la méthode au chlorure chromique de GOLD et FUDENBERG (21)).

Etablissent la distinction entre deux catégories de molécules IgA, les IgA Le et les IgA He , distinction reposant sur une base génétique, tout comme les sous-classes décrites parmi les immunoglobulines G. Les proportions d' IgA Le et d' IgA totale (Le + He) chez les individus normaux sont approximativement les mêmes d'un sujet à l'autre.

La fraction Le apparaît indépendante de la concentration d' IgA totale.

c) KUNKEL (25) d'une part, VYAS et FUDENBERG (44 et 45) d'autre part, partagent les IgA₂ en deux catégories de molécule en fonction d'un facteur antigénique à déterminisme génétique, présent seulement sur certaines IgA₂ .

KUNKEL appelle ce facteur Am₂ par analogie avec le système Gm (A pour IgA, m pour marqueur génétique).

Il évoque en plus, les liens qui l'unissent au système Gm.

Les Am_2 (-) coïncident avec les complexes Gm 17, 1, 21 (zag) et 4,10,11, 12 (fb).

Un certain nombre de Noirs hétérozygotes pour ces gènes caucasiens sont Am_2 (-).

Ce linkage est particulièrement évident chez les chinois et les Islandais où beaucoup d' Am_2 (-) sont associés à l'inhabituel complexe Gm 4, 1 (fa) et par l'étude des familles de cette population.

Les noirs Am_2 (+) sont aussi souvent $Gm_6(C_5)$.

VYAS et FUDENBERG (44) mettent en évidence dans le sérum (WF) d'une femme blanche de 45 ans, avant et après réaction transfusionnelle de type anaphylactique, un anticorps qui agglutine seulement cinq des vingt hématies du panel sensibilisées par des protéines IgA dont l'une, l'IgA n°6, à un titre de 1/256 . Cette réaction d'agglutination n'est inhibée que par les cinq protéines a_1 tologues.

Ils appellent ce nouveau facteur Am_1 . A l'heure actuelle, les relations entre ces deux facteurs ne sont pas connues et on ignore s'il s'agit du même antigène ou de deux antigènes différents.

Ce sérum WF convenablement dilué devait être mis à profit comme anti Am_1 dans un système d'inhibition de l'hémagglutination passive avec l' IgA n°6 comme protéine révélatrice pour le typage ultérieur quant au facteur Am_1 des différents sérums.

On a aussi testé, par les mêmes méthodes, des échantillons de salive et de sérums de cordon. Sur 10 spécimens de salive de sujets normaux prélevés en même temps que leur sérum : sept sont $Am(1)$.

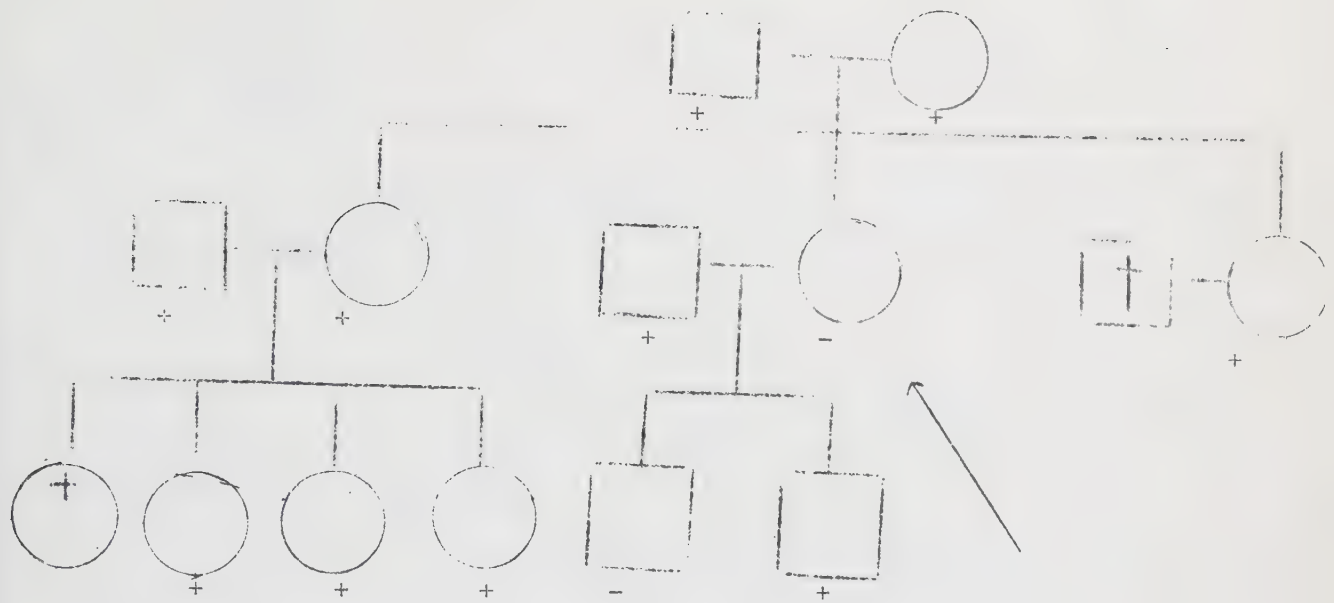
trois sont Am_1 (-).

Les résultats sont concordants entre salive et sérum d'un même donneur et indépendants de la sécrétion A, B, H.

Sur 30 sangs de cordon, tous sont négatifs quant à l'antigène Am_1 . Ceci est attendu puisque comme nous l'avons antérieurement signalé, l' IgA est absente à la naissance.

Les études immunogénétiques du facteur Am_1 (44, 45)

1°) ont porté sur les membres de la famille WF et ceux d'une grande famille noire. Elles ont montré que le facteur Am_1 était bien sous contrôle génétique.



Arbre généalogique Famille V.F.

2°) afin de calculer les fréquences génétiques et génotypiques, des échantillons de 264 membres de 51 familles japonaises ont été examinés, ce qui a permis de donner pour :

- les fréquences géniques :

Am = 0,5130

am = 0,4870

(allèle hypothétique)

- les fréquences génotypiques :

Am Am : 0,2632

Am am : 0,4996

am am : 0,2372

3°) Il est un point très important à signaler, à savoir que ces fréquences sont celles observées évidemment chez les Japonais, car, en effet, l'étude de 621 sérums provenant de sujets de différentes races a montré les résultats suivants :

	Am ₁ positifs
- Caucasiens	98 %
- Nègre	52 %
- Japonais	76 %
- Chinois	56 %

Il existe une variabilité de la fréquence de l'antigène Am₁ en fonction des races.

En conclusion :

- Le facteur Am₁ est un allotype. Il est présent chez certains sujets seulement, déterminé génétiquement et se transmet sur un mode autosomal dominant.

- Le facteur Am₁ est indépendant des taux d'IgA₂ dans le sérum et le phénotype Am(-1) n'est pas le résultat d'une absence à déterminisme génétique de la sous-classe IgA₂ dans le sérum.

3°) ROLE BIOLOGIQUE

- Sur le Fc, il n'y a pas de :

- site de fixation du complément,
- pas de passage transplacentaire,
- pas de fixation sur les tissus.

- Par son fragment Fab, la molécule d'IgA sérique est un anticorps, fonction qui a été développée à propos des généralités sur les immunoglobulines. Elle participe ainsi aux mécanismes de défense immunitaire de l'organisme au même titre que les autres immunoglobulines; cependant, l'étude comparative de l'IgG, de l'IgA, de l'IgM a montré que les immunoglobulines sont plus ou moins spécialisées. Une différence existe, par exemple, en ce qui concerne les anticorps anti-bactériens. Il est connu actuellement que les anticorps de nature IgA reconnaissent des antigènes de groupes sanguins, tels les antigènes Rhésus Luthéran B, A et B, et, en outre, un grand nombre d'antigènes bactériens tels le bacille diphtérique Escherichia Coli, Brucella, etc... ou viraux. Ceci met l'accent sur l'intérêt des préparations thérapeutiques enrichies ou isolées en IgA.

Le rôle principal de l'IgA se joue dans l'immunité au niveau des muqueuses de l'organisme. Il s'agit d'une forme particulière de la molécule, dite IgA sécrétoire qui se trouve dans certains liquides

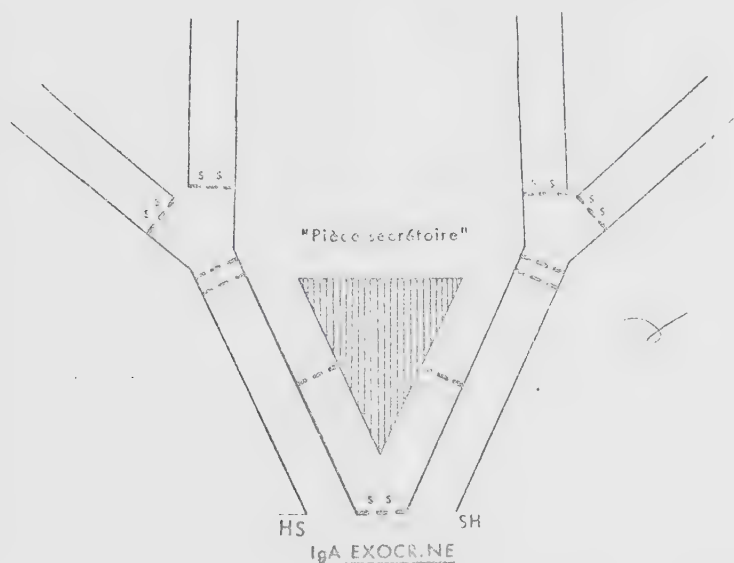
de sécrétion à des taux relativement élevés. Il sera étudié ultérieurement.

II - L' IgA SECRETOIRE

1°) GENERALITES

L' IgA sécrétoire est la principale immunoglobuline dans les sécrétions : salive, larmes, sécrétions bronchiques, liquides gastro-intestinaux, urine, où elle joue un rôle important dans l'immunité.

2°) STRUCTURE (8 et 10)



Le principal constituant de la salive parotidienne, prise comme modèle, est un polymère de l' IgA qui a un coefficient de sédimentation 11 S ; cette molécule d' IgA peut être partagée en deux parties, l'une avec un coefficient de sédimentation 7 S semblable à l' IgA sérique, l'autre est une protéine fixée à la molécule d' IgA . Dans 75 % des cas, la pièce sécrétoire est liée aux chaînes alpha à la fois par des ponts disulfures et par des forces non covalentes, dans 25 % des cas, elle est liée seulement par des forces covalentes.

On retrouve cette protéine ou pièce sécrétoire dans la salive des malades atteints d'ataxie télangiectasique ou d'agammaglobulinémie, qui manquent à la fois d' IgA sérique et d' IgA sécrétoire, ainsi que dans le liquide parotidien des nouveaux-nés, en quantité non négligeable et indépendamment de l' IgA salivaire qui est normalement absente à cet âge.

C'est une β glycoprotéine de poids moléculaire 50.000.

Toutes les IgA sécrétoires répondent à la même structure et ont la même activité anticorps.

A cause de leur parenté structurale, on ne peut faire aucune différence immunologique entre l'IgA sérique et l' IgA sécrétoire.

On pense que la pièce sécrétoire est synthétisée dans les cellules épithéliales tandis que l'immunoglobuline est formée dans les plasmocytes à proximité de la muqueuse ; les deux éléments qui constituent la molécule d' IgA 11 S se rassemblent et sont déversés dans le mucus, cependant, quelques IgA sécrétoires proviennent du sérum par diffusion autrement dit, synthèse locale primordiale et synthèse générale accessoire, d' ailleurs les pools d' IgA sérique et salivaire sont sous régulation séparée. Cinq fois plus d' IgA sont produits dans le système sécrétoire que dans les tissus lymphatiques périphériques. Un peu d' IgA synthétisée localement pourrait contribuer au maintien du taux sérique.

3°) ROLE BIOLOGIQUE

Les anticorps de type IgA sécrétoire jouent un rôle de protection locale important au niveau des muqueuses respiratoires.

gastro-intestinales

génito-urinaires.

La preuve en est faite dans l'ataxie télangiectasique où des malades qui n'ont pas du tout d' IgA sécrétoire font des infections récidivantes et sévères alors qu'une quantité, même mineure d' IgA suffit à les protéger contre de tels inconvénients.

BELLANTI (4) a démontré récemment, de façon évidente, que pour beaucoup d'infections, notamment, celles de l'arbre respiratoire, les anticorps locaux, et notamment ceux de type IgA jouent un rôle plus important que les anticorps sériques. D'autres auteurs ont fait les mêmes

constatations à propos d'autres systèmes, notons que chez les malades qui ont peu ou pas d' IgA nasale, l'activité anti nasale est compensée par des augmentations de la concentration des IgG et des IgM.

Résultats des enquêtes sur les déficits en IgA et leurs conséquences pathologiques :

- Chez l'adulte : Sur 6 995 adultes sains examinés par les auteurs suédois (2), 1 sur 700 est agammaglobulinémique.

HOBBS (23) a examiné une population de 11 000 malades hospitalisés. Il a trouvé un cas sur 500 de déficit en IgA, déficit qui peut être associé à l'ataxie téléangiectasique (22 cas sur 75).

69 de ces 75 malades avec un déficit en IgA sérique présentaient une symptomatologie en rapport avec celle qu'il a figurée dans le type IV de sa classification des dysglobulinémies, type qui correspond à un déficit isolé en IgA, et qu'il a subdivisé ensuite en quatre sous-groupes :

- sous groupe- O : sujets sains,
- sous-groupe A : ataxie téléangiectasique,
- sous-groupe B : affections récidivantes,
 - thrombocytopénie par hypersplénisme
 - malabsorption avec stéatorrhée
 - maladies auto-immunes
 - thyrotoxicose.
- sous-groupe C (ici augmentation des IgM)
 - affections récidivantes avec splénomégalie et lymphadénopathie,
 - hypersplénisme avec anémie hémolytique,
 - thrombocytopénie.

- Chez l'enfant : la fréquence de l'absence d' IgA chez l'enfant n'est pas connue.

Une étude (11) sur 200 enfants sains, s'est montrée négative quant à ce déficit, mais elle est insuffisante pour permettre de conclure.

Une statistique sur 2500 enfants hospitalisés (12), en une année pour des affections respiratoires récidivantes, a révélé 9 cas d'agammaglobulinémie.

Sur un groupe de 39 enfants de moins de 4 ans (9) souffrant d'affections récidivantes des voies respiratoires supérieures et qui ne réagissaient pas de façon satisfaisante aux antibiotiques, 20 sont aIgA, 15 de ces enfants ont guéri complètement en 2 à 3 semaines par injection de gamma-globuline, et ce, pour des mois, voire même des années pour certains. On peut supposer, compte tenu de la faible quantité d'IgA contenue dans les préparations thérapeutiques, que l'amélioration a été apportée par la fraction IgG des gamma globulines. Le traitement de ces déficits immunologiques semblerait être l'administration d'IgA, mais elle n'est pas encore applicable de toute façon, ce traitement substitutif serait rendu extrêmement difficile par la $1/2$ vie de l'IgA qui est de 7 jours.

TOMASI (41) a publié une étude sur les anticorps naturels IgA de type sécrétoire.

Les sécrétions des sujets normaux contiennent un certain nombre d'anticorps "naturels" dont beaucoup ont été identifiés comme étant de type IgA, à savoir :

- anticorps - de groupes sanguins,
- E Coli,
- Lactobacillus et différents streptocoques,
- Salmonelles,
- anti-viraux.

La synthèse de ces anticorps est sûrement beaucoup stimulée par la flore microbienne locale.

Après une injection ou une immunisation, on a identifié dans les sécrétions externes des anticorps anti-para influenza, anti-influenza, anti-poliomyélite, anti-tularémie, anti-typhique, anti rhino-virus, et anti-candida albicans. Il semble également que les anticorps immuns dirigés contre ces organismes aussi bien que contre d'autres bactéries ou virus, jouent un rôle important dans la défense des muqueuses contre la colonisation par des micro-organismes et virus à caractère pathogène.

Cependant, le mécanisme par lequel les anticorps antibactériens de type IgA exercent leur fonction protectrice est inconnu ; en effet, les deux IgA, sérique et sécrétoire, ne fixent pas le complément, or, on pense généralement que les anticorps antibactériens agissent uniquement en présence de complément provoquant la lyse ou la phagocyte cellulaire des bactéries. Il est de toute évidence que la guérison et la résistance aux réinfections contre certains virus respiratoires est plus en relation avec

le titre des anticorps anti-viraux, dans les sécrétions respiratoires, qu'avec celui des anticorps sériques.

L'immunisation par voie parentérale avec du virus mort, bien que s'accompagnant d'une élévation des anticorps sériques, ne produit pas d'anticorps locaux, ni de résistance à l'infection, contrairement à l'infection par voie respiratoire avec le virus vivant. Récemment, on a démontré qu'en déposant des virus influenza tués, par aérosol, on augmentait l'efficacité préventive contre les réinfections, comparativement à l'immunisation parentérale. Dans quelques exemples, surtout avec des virus vivants atténués, l'administration parentérale d'antigène suscite la formation d'anticorps sécrétoires.

OGRA et ses collaborateurs (30) ont mis au point récemment des travaux impressionnants sur l'immunisation locale :

Avec des virus de poliomyélite marqués au phosphore radioactif (P^{32}) par radio-immunodiffusion, ils ont montré la présence d'anticorps IgA de type sécrétoire dans le rhino-pharynx et le tractus gastro-intestinal après vaccination buccale anti-poliomyélite.

Par voie générale, la vaccination est moins efficace, bien que s'accompagnant des mêmes titres d'anticorps sériques parce que ne produisant pas d'anticorps sécrétoires.

Les études précédentes suggèrent fortement que le système sécrétoire immun pourrait se développer et fonctionner tout à fait indépendamment de celui responsable de la formation des anticorps sériques.

En pratique, les études sur le système sécrétoire pourraient être très utiles dans certaines maladies, surtout celles localisées aux muqueuses respiratoires et gastro-intestinales, dans les affections allergiques, et peut être dans certaines maladies dites auto-immunes.

Les IgA participent à la pathologie des immunoglobulines, en général, soit dans le sens d'une augmentation soit dans le sens d'un déficit. L'un et l'autre de ces désordres peut être isolé ou associé à un déséquilibre des autres immunoglobulines. Il s'agit là d'une simple énumération.

4°) PATHOLOGIE DE L' IgA

- Augmentations :

1-polyclonales : dans toutes les affections entraînant une hypersynthèse de l'ensemble des immunoglobulines, l'exemple en est la cirrhose du foie.

2- Dysglobulinémies monoclonales de type IgA :

- Myélome :	{	IgA Kapp	Alpha ₁ Kappa
			Alpha ₂ Kappa
	{	IgA Lambda	Alpha ₁ Lambda
			Alpha ₂ Lambda

- Maladie des chaînes lourdes (SELIGMAN)

(lymphome méditerranéen)

où l'anomalie ne porte que sur l'hypersynthèse de la chaîne Alpha.

- Déficits :

Chez l'enfant :

- a) Maladie de BRUTON, congénitale, liée au sexe, atteint les garçons.
- b) L'hypogammaglobulinémie congénitale récessive non liée au sexe.

Dans les deux cas, il s'agit d'un déficit global de toutes les classes d'immunoglobulines.

Chez l'adulte :

- a) Déficits congénitaux
- b) Déficits secondaires :
 - . à une leucémie lymphoïde chronique,
 - . dans le cadre d'une dysglobulinémie,
 - . myélome à gamma G, à protéine de Bence Jones, à gamma D (dans la macroglobulinémie, le taux des gamma A est variable).

Une place à part, pour les déficits isolés en IgA avec taux normal des autres immunoglobulines .

- . la dysglobulinémie de type IV déjà mentionnée avec ses quatre sous-groupes .

5°) L'ANTI IgA

C'est précisément chez ces sujets à IgA, dont certains sont des adultes sains (dans la proportion de 1/500 à 1/700) que l'on trouve des anticorps anti IgA.

Pour aborder ce sujet, qui fera l'objet d'un développement par la suite, il convient de distinguer deux types d'anticorps anti-IgA :

1- Les anticorps spécifiques de classe, se rencontrent uniquement chez des sujets qui présentent une absence totale d' IgA.

2- Les anti IgA à " spécificité limitée " qui n'agglutinent au contraire, qu'un ou quelques échantillons des globules rouges du Panel, sensibilisés par des IgA , l'inhibition de cette agglutination n'étant obtenue qu'avec la protéine autologue.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Nous présentons maintenant l'observation d'un malade qui, à la suite d'injection de gamma globulines et de sang total, a présenté, à plusieurs reprises, des accidents de type anaphylactique plus ou moins intenses. Un anticorps anti IgA a été décelé dans son sérum à l'exclusion d'anticorps anti érythrocytaires, anti leucocytaires ou anti plaquettaires.

I - OBSERVATION CLINIQUE

Un prélèvement de sang de Monsieur DEL... a été adressé au Service du Professeur SALMON, en Mai 1970, afin de rechercher une éventuelle cause immunologique à des réactions transfusionnelles de type anaphylactique.

Le problème qui se posait était de pouvoir lui transfuser un sang compatible, son hématoците étant à 32 %.

Ce malade, âgé de 39 ans, avait été hospitalisé dans le service de cardiologie du Docteur HERAUD, à LISIEUX, le 14 Mars 1970 pour un abcès pulmonaire localisé au niveau du lobe supérieur gauche et une pleurésie purulente. Devant des hémoptysies répétées, ayant entraîné une anémie aux alentours de 3 millions, une transfusion de sang total est prescrite : dès le passage des premiers millilitres de sang, survient un état de choc de type anaphylactique caractérisé par un malaise intense, un oedème laryngé, des sueurs abondantes et un collapsus. La transfusion est immédiatement arrêtée et un anti-histaminique est prescrit. Un échantillon de sang est envoyé au Laboratoire. La recherche d'allo-anticorps anti-érythrocytaires est négative. Deux flacons de sang déplasmatisés et lavés sont alors transfusés très lentement : ils ont été assez bien supportés, n'entraînant qu'un discret malaise et quelques bouffées de chaleur.

Ultérieurement, une nouvelle transfusion de sang total est effectuée qui entraîne le même type d'accident que celui précédemment décrit.

Dans les antécédents de ce malade, qui est suivi depuis 1955 pour une sinusite et une bronchorrhée chroniques, il est à noter que deux accidents, dont les manifestations cliniques sont assez semblables à celles précédemment décrites, sont survenus l'un à l'occasion d'une transfusion de sang total en 1968, et l'autre après une injection intramusculaire de gamma globulines en 1969.

II - METHODES

1°) Réaction d'hémagglutination passive :

(Ne détecte que les anticorps précipitants).

Met en présence des globules rouges sur lesquels on a fixé des protéines purifiées et le sérum à étudier.

a) La fixation des protéines purifiées par l'intermédiaire du chlorure chromique se fait en mélangeant dans un tube, un volume d'une solution saline de chaque protéine à la concentration optimale (0,5 à 2 mg / ml) avec un volume d'hématies O Rhésus négatif lavées trois fois et un volume d'une solution saline à 0,1 % de chlorure chromique. Le mélange est laissé à la température du laboratoire pendant quatre minutes et agité doucement. Les globules sont alors lavés trois fois dans trente à quarante fois leur volume de sérum physiologique et mis en suspension en saline ou en albumine bovine à 20 %.

On détermine ensuite la sensibilité des hématies ainsi traitées avec des anti globulines polyvalentes et avec une anti IgA.

b) Pour la réaction d'agglutination passive, on a utilisé un panel de 15 protéines comprenant 2 IgA, 2 IgG, 9 IgM, 1 protéine de Bence Jones, type Kappa, 1 protéine de Bence Jones, type Lambda.

La réaction se fait en mettant à incuber le sérum "DEL" pur et dilué (dilution géométrique de raison 2) et les hématies préalablement sensibilisées sous un volume égal de 0,025 ml dans des plaques de microtitration à ~~bande plate~~, en forme de V, type LINBRO, IS. MVC 96.

Les plaques sont d'abord laissées à la température du laboratoire, puis portées à 4°C pendant une nuit.

On lit d'abord les plaques en position horizontale, puis inclinées à 60°, les agglutinats sont rassemblés au fond du V.

c) Les réactions d'inhibition de l'hémagglutination passive ont été effectuées à l'aide du 6 IgA de myélome (non purifiées) et de 9 sérums de la famille DEL..

Le sérum "DEL" dilué à l'avant dernière dilution positive est mis à incuber 2 heures à 22°C avec un volume égal des sérums inhibiteurs, en double dilution et des suspensions globulaires sur lesquelles on a fixé les protéines (0,025 ml).

Le mélange, recouvert, est ensuite porté une nuit à 4°C . La lecture se fait comme précédemment.

2°) Agglutination :

(Accroche Ac agglutinants seulement)

Des hématies O, rr sont sensibilisées à l'aide d'un auto-anticorps anti-e (LIM), de nature IgA connue antérieurement. La sensibilisation est faite de la manière suivante : 1 volume de globules rouges O rr est additionné de 3 volumes de sérum anti-e (LIM) : la sensibilisation est effectuée à 37 ° pendant 45 minutes, puis les hématies sont lavées trois fois en sérum physiologique à 37 °.

La suspension finale de globules rouges est à 2% en saline. Le contrôle de cette sensibilisation est effectué avec des anti-globulines polyvalentes Pasteur et Lille et deuxièmement, avec une anti IgA agglutinante.

Le sérum DEL a été mis pur et dilué (dilution géométrique de raison 2) en contact avec les globules rouges sensibilisés 1 heure à 37° dans des microtubes. Les lectures étant effectuées après étalement sur lame de verre, au microscope. En outre, la réaction est effectuée directement sur plaque d'opaline selon les techniques classiques d'un test de Coombs direct.

Les réactions d'inhibition de l'agglutination de ce système par le sérum DEL , sont effectuées en incubant, durant une heure à 22°C, ce sérum à la dilution convenable avec un égal volume des sérums inhibiteurs en double dilution. On ajoute ensuite une goutte de globules

sensibilisés par le sérum LIM. La lecture est effectuée au microscope, après centrifugation.

3°) Immunoélectrophorèse et dosage des immunoglobulines :

On utilise les méthodes classiques en gel d' agarose.

4°) Recherche d'anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes :

Cette étude a été faite par le Docteur DESHAYE du service du Professeur DAUSSET, par leucoagglutination, lymphocytoxicité et déviation du complément. Le panel comprenait tous les antigènes connus actuellement.

5°) Les anticorps anti-Gm ont été recherchés selon les techniques classiques.

6°) Les allo-anticorps anti érythrocytes ont été recherchés vis à vis d'un panel comportant 10 échantillons de combinaisons phénotypiques variées, par 4 techniques (eau physiologique , Coombs indirect Trypsine AB et broméline).

III - RESULTATS

Le laboratoire a disposé de 3 prélèvements de sérum DEL., le 27 Mai 1970, immédiatement après sa dernière réaction transfusionnelle, le 17 Juin 1970, et le 11 Janvier 1971.

Les recherches d'anticorps anti globules rouges, anti leucocytes, anti plaquettes et anti-Gm sont négatives.

1°) Détermination de la nature de l' anticorps présent dans le sérum DEL.

a) Les réactions d'hémagglutination passive sont positives avec les hématies sensibilisées par les deux IgA de myélome que nous avons utilisées ; elles sont négatives avec tous les autres systèmes

d'immunoglobulines. Les titres observés avec les deux IgA sont chronologiquement : 1/64°, 1/1000°, puis 1/128° (dernière réaction positive +++).

L'inhibition de la réaction d'hémagglutination passive est positive avec tous les sérums étudiés. Le titre peut être très élevé avec les sérums de myélome à IgA (supérieur à 10^{-6}). Avec les sérums de la famille DEL., le titre inhibiteur est compris entre / 1/20 000 ° et 1/500 000°.

b) Les réactions d'agglutination d'hématies sensibilisées par l'anticorps de type IgA, LIM sont positives au 1/64°. Elles sont négatives avec des hématies sensibilisées par des anticorps IgG anti-D, ou IgM anti-Lewis, de même, qu'avec des globules rouges sensibilisés par du complément selon une méthode au sucrose.

L'inhibition de l'agglutination des hématies sensibilisées par l'anticorps LIM est positive avec tous les sérums utilisés. Les myélomes à IgA inhibent jusqu'à un titre supérieur ou égal au 1/100 000°. Les sérums de la famille DEL; ont un titre inhibiteur compris entre 1/200 ° et 1/ 6 400 °.

2°) Etude des immunoglobulines du sérum DEL. et des membres de la famille :

Chez Monsieur DEL., l'immunoélectrophorèse montre une importante hypogammaglobulinémie portant sur l' IgG, l' IgA, et l' IgM et particulièrement sur l'IgA.

Le dosage des immunoglobulines donne les résultats suivants :

- IgG	: 0,8 g/ l	(normale 6 à 15,8 g/l)
- IgA	: 0,0 g/ l	(normale 0,4 à 5,8 g/l)
- IgM	: 0,13 g/ l	(normale 0,2 à 2,5 g /l)

Les immunoglobulines des membres de la famille, comprenant le père, la mère, le frère, et six enfants, sont normales. Le dosage des IgA ne montre pas d'anomalies à l'exception de l'enfant le plus jeune, Christian, 5 ans, dont la teneur sérique est de 0,15 g/l (normale 0,2 à 2,4) : il est donc à la limite inférieure de la normale .

Les titres observés lors des réactions d'inhibition de l'agglutination ou de l'hémagglutination passive sont en accord avec les teneurs en IgA des sérums utilisés.

IV - DISCUSSION

Les "réactions allergiques" aux injections de sang total, de globules déplasmatisés, mais non lavés, de plasma, sont assez fréquentes pour que les médecins - transfuseurs préviennent de ce risque, afin qu'ils ne s'effraient pas, les malades qui, pour la première fois, vont subir cette thérapeutique. Ces réactions ont été groupées en 1967 par MOLLISON (29) sous le terme "autres effets défavorables de la transfusion".

Depuis les "cloques" d'urticaire, presque constantes, jusqu'aux oédèmes de la glotte et les bronchospasmes, en passant par des éruptions ortiées généralisées, et très prurigineuses, ces réactions, en général fébriles, justifient (beaucoup plus que les risques d'accidents hémolytiques, dont le traitement réside dans la prévention), la surveillance médicale constante, corticoïdes à portée de la main, des malades en cours de transfusion.

Dès 1950, des auteurs comme DAMESHEK et NEBER (13) puis MENDES DE LEON (27) ont cherché à démontrer, sans succès, la présence dans le sérum de ces malades, d'anticorps précipitant le plasma injecté mal toléré.

Bien que, par la suite, des anticorps dirigés contre des antigènes génétiquement déterminés portés par des protéines plasmatiques aient été décrits :

- Anti-Ag (BLUMBERG, 1961) (1 et 6),

- Anti-Ld (BERG, 1965) (5),

réagissant contre les lipoprotéines de faible densités,

- et Anti-Inv. (ROPARTZ - L. RIVAT, 1960) (37),

leur rôle clinique n'est pas déterminé.

Des anti-Gm pourraient être considérés comme responsables de réactions aux transfusions comme l'ont décrit FUDENBERG, 1964 (19), qui paraît être revenu sur cette hypothèse, et FISCHER en 1965 (17).

Ces incertitudes ont permis à GRUBB (22) en 1968, d'affirmer que les anticorps humains dirigés contre les globulines humaines n'ont pas de conséquences cliniques en transfusion sauf les anti IgA.

En effet, si les incidents précédemment décrits ne se reproduisent pas ou très rarement dans la plupart des cas chez un même malade, d'autres fois, ils se révèlent alarmants pour plusieurs raisons:

- Ils surviennent à chaque transfusion bien que variables d'une fois à l'autre dans leur sévérité.

- Ils apparaissent en général après quelques dizaines seulement de ml injectés.

Le syndrome dont tous les éléments ne sont pas forcément présents, consiste, lorsqu'il est complet :

- . dans une éruption ortiée prurigineuse, généralisée avec de grandes papules souvent à la face et au cou, au pli du coude,

- . une perte de conscience brève,

- . un malaise général avec anxiété, dyspnée, frissons, hyperthermie fréquente, mais inconstante, et des signes respiratoires ; cyanose et dans certaines observations : oedème laryngé et bronchospasme.

- . des signes digestifs : avant tout, douleurs abdominales, mais parfois nausées, vomissements, diarrhée, qui peuvent évoquer l'accident infectieux, éventualité éliminée par le caractère résolutif de ces signes.

- . une chute importante de la tension artérielle.

C'est à l'occasion de tels accidents que plusieurs auteurs français et américains ont identifié dans le sérum des malades, des anticorps anti IgA.

Les démarches successives se sont faites selon un protocole qui a été à peu près le même pour tous les auteurs.

Avant tout, des vérifications pour éliminer le rôle d'anticorps anti érythrocytaires:

- vérification de la compatibilité dans le système ABO et Rh,

- dosage de la bilirubinémie, de l'hémoglobininémie, de l'hémoglobininurie.

- Coombs direct, cet examen s'est révélé positif dans les observations de STROBER et de SCHMIDT, en discordance avec le reste des examens, nous verrons pourquoi plus loin.

- recherche d'anticorps irréguliers dans le sérum du malade en saline, en milieu albumineux, avec des hématies traitées par les enzymes, avec Coombs indirect, ces examens ont été répétés dans le temps,

- recherche d'anticorps irréguliers dans l'éluat préparé à partir des hématies du malade (SCHMIDT, 39).

- détermination de la survie d'hématies injectées, marquées au Chrome radioactif, Dans l'observation de STROBER (28) ces hématies ont suffi à déclencher un choc chez la malade.

- recherche d' anticorps anti leucocytes, anti plaquettes et d'une éventuelle lymphocytotoxicité du sérum.

- recherche d'une sensibilité cutanée aux constituants du sang du donneur ; cuti réaction puis intradermo-réaction avec du plasma, des hématies , et des leucocytes pratiquées sur le malade et un témoin.

Ces examens, sans qu'il soit toujours nécessaire de les raffiner au point décrit précédemment, constituent une précaution fondamentale devant une réaction à une transfusion de cause non évidente.

Dans les cas rapportés, le résultat était négatif. Sauf dans quelques observations dont celle rapportée par VYAS (46) sous le n°6, et concernant une malade ayant un anti Kell et des anti leucocytes et plaquettes et celle rapportée par STROBER (28) d'une malade ayant un anti-Kell, un anti- $\bar{e}$, un anti.CW et chez laquelle on a retrouvé en outre un antigène australien, Cette aptitude à " fabriquer des anticorps " mérite d'être notée.

On pouvait conclure à l'issue de cette première série de démarches que ces accidents étaient dus à un élément constituant du plasma, d'autant que l'urgence à transfuser ces malades primant parfois celle du diagnostic, on avait pu constater une relative tolérance pour les hématies lavées, dans des conditions particulièrement efficaces et minutieuses, avec les appareils utilisés pour la congélation et la décongélation en particulier.

Les auteurs ont étudié le sérum des malades et celui des donneurs responsables des incidents ou accidents transfusionnels. Des techniques d'agglutination (hémagglutination passive), des techniques de fractionnement par filtration sur gel de Séphadex G 200, immunochimiques (immunoélectrophorèse, technique de double diffusion en gélose d' OUCHTERLONY, radioimmunodiffusion), tests de fixation du complément, méthodes d' analyse quantitative des précipitines anti IgA (KABAT et SCHIFFMANN) ont permis de déceler un anticorps précipitant anti IgA. Cet anticorps a été montré responsable de tels accidents grâce à la réaction d'anaphylaxie passive. Une confirmation de ces faits a été apportée par la diminution de la survie de l' IgA (STROBER) marquée, injectée par voie intraveineuse. On a évalué le taux sérique des immunoglobulines du malade par la technique de diffusion radiale de Mancini.

LES ANTICORPS ANTI IgA

Si l'aptitude à produire des anticorps anti IgA est donnée, et c'est "immunologiquement logique ", aux personnes dont le sérum ne contient pas du tout d' IgA, cette aptitude est aussi le fait de sujets parfaitement normaux quant à leur taux sérique d' IgA. Dans ce deuxième cas, pour rester logique, il faut admettre que les anti IgA sont dirigés contre des allotypes d' IgA que le sujet ne possède pas. Jusqu'à présent, un seul déterminant allotypique a été découvert par VYAS et FUDENBERG, c'est l' Am(1), lié aux chaînes alpha 2 (44 et 45).

La formation des anticorps anti IgA est induite par l'introduction dans l'organisme d' IgA, stimulant antigénique, au cours des thérapeutiques massives ou répétées par le sang et ses dérivés :

- sang total,
 - sang déplasmatisé,
 - plasma,
 - gamma globulines,
- utilisées dans les agamma- globuliné-

mies.

- gamma globulines anti Rh
(observation de RIVAT (35)).
- cryoprécipités utilisés pour le traitement des hémophiles.
- suspensions de plaquettes

- les anti IgA peuvent également apparaître par isoimmunisation foeto-maternelle.

Il est devenu presque classique de distinguer deux types d'anticorps anti IgA : (20 et 44 à 49).

1°) Les anti IgA spécifiques de classe

2°) Les anti IgA à " spécificité limitée " terme qui ne résistera probablement pas à l'acquisition de nouvelles connaissances des différents allotypes probables de l' IgA.

L'un ou l'autre type d'anticorps a été retrouvé 25 fois sur 29 sérums étudiés après des réactions anaphylactoïdes à la transfusion par VYAS et FUDENBERG (44).

1- Les anticorps spécifiques de classe :

Ont été retrouvés uniquement chez des malades présentant une absence totale d' IgA.

A ce propos, il faut rappeler que l'absence d' IgA ne coïncide pas seulement avec des états pathologiques et qu'un sujet sain sur 500 à 700, présente ce déficit (BACHMAN (2) et HOBBS (23)).

Leur titre est souvent supérieur à 1/1000.

Ces anticorps au cours des tests d'hémagglutination passive agglutinent la plupart des protéines fixées sur des hématies utilisées comme supports inertes. La réaction est inhibée, non seulement par des solutions de ces mêmes protéines, mais également par des pools d' IgA normales.

Nous pouvons penser que le cas de Monsieur DEL.. entre dans ce groupe et que les accidents qu'il a présentés tant après les transfusions de sang que les injections de gamma-globulines, sont bien en rapport avec l'anti IgA découvert dans son sérum.

2- Les anticorps à "spécificité limitée" au contraire n'agglutinent qu'une ou quelques unes des protéines fixées d'un panel et l'inhibition n'est obtenue qu'avec la protéine autologue.

Dans l'étude de VYAS et FUDENBERG (44,45,47,48) pour ces anticorps à spécificité limitée, l'inhibition n'était également pas obtenue avec un panel de 160 donneurs normaux de rares diverses, sauf dans

un cas à partir duquel a été identifié l'allotype Am (1).

D'un titre ne dépassant guère 1/256, ils apparaissent chez des personnes possédant un taux normal d'IgA dans leur sérum, dans les conditions de stimulation précédemment décrites. Un bon exemple en est donné par VYAS et FUDENBERG (44) qui, au cours d'une étude systématique, ont découvert 9 anti IgA de spécificité limitée, parmi 55 malades dans des suites de circulation extra-corporelle.

Les anticorps de classe seraient responsables des accidents anaphylactiques, les anticorps de spécificité limitée seraient à l'origine d'accidents anaphylactoïdes et urticariens.

Cette notion ne paraît pas toujours évidente à la lecture des diverses observations.

3- L'étude de la nature immunochimique des anti-IgA comporte la détermination de leur sensibilité au mercaptoéthanol et la détermination de la classe d'immunoglobulines à laquelle appartient l'anticorps. Les opinions des différents auteurs concordent en faveur de la nature IgG de la majorité des anti IgA. SCHMIDT et STROBER en ont apporté la preuve supplémentaire en utilisant la méthode de radioimmunodiffusion. Quelques uns toutefois sont des IgM (STROBER).

Lorsque le taux d'anti IgA peut être mesuré, on voit comme dans l'observation de SCHMIDT (39) que d'un titre initial de 1/1750; l'anticorps chute à 1/38 aussitôt après la réaction anaphylactoïde puis, 6 jours plus tard, remonte à 1/17 500, 3 mois après, il était à 1/5 400.

Dans d'autres cas (VYAS 46), le taux d'anticorps s'accroît après la réaction sans qu'on ait pu mettre en évidence une chute immédiate.

4- Le mécanisme par lequel la réaction anti IgA - IgA produit ces réactions anaphylactiques n'est pas encore élucidé.

Par contre, SCHMIDT (39) a démontré par la technique de NELSON, que la réaction IgA anti IgA fixait le complément.

On sait que les intradermo-réactions pratiquées sur les malades soit avec de l'IgA purifiée (VYAS, 46), soit avec le plasma incompatible, sont restées négatives.

.../...

Les tests d'anaphylaxie passive faits par SCHMIDT (39) sur un malade atteint d'hypogammaglobulinémie acquise et par VYAS et FUDENBERG (46) sur des cobayes n'ont pas, non plus, donné de résultats. Ces résultats négatifs pourraient être dus aux faibles quantités d'anticorps (VYAS) ou signifier que les réactions observées ne se font pas par l'intermédiaire d'anticorps de sensibilisation cutanée (SCHMIDT).

VYAS et FUDENBERG, au cours d'une transfusion expérimentale de plasma incompatible à un malade porteur d'un anti IgA ont pu mesurer la chute du taux du complément (Mai 1968) (46 et 47).

Avant transfusion	139 unités de complément.
15 mn après transfusion	94,3 unités
1 heure après transfusion	122 unités
4 h après transfusion	114 unités.

SCHMIDT (39) propose pour interpréter ces réactions de raisonner par analogie avec des accidents d'intolérance aux gamma-globulines intraveineuses tels qu'ils ont été étudiés par BARANDUN (3).

En l'absence d'une sensibilité cutanée décelable, d'une élévation du taux sérique d'histaminé et devant l'échec des anti-histaminiques et anti-sérotonines, on peut imaginer, comme médiatrices de ces réactions, des kinines activées ou libérées par le complément (28).

Cette hypothèse permettrait d'expliquer la positivité paradoxale du test de Coombs direct, observée par SCHMIDT (39) et par STROBER (28) par la présence de complexes anticorps - antigène - complément, libres dans le sérum ou fixés sur les hématies.

5- Les résultats :

A partir d'un ensemble d'observations, dont une à caractère expérimental, VYAS, FUDENBERG (44) et leurs collaborateurs ont publié les résultats suivants :

- . Dans 29 cas de réactions anaphylactiques à des transfusions, 25 fois, ont été retrouvés des anti IgA dont 3 de classe et 22 de spécificité limitée (soit 86 %) (48).

- . Les trois anticorps de classe faisaient

.../...

partie d'un groupe de 15 anticorps de ce type, retrouvés parmi 32 personnes associant absence d' IgA et ataxie téléangiectasie.

. 8 sujets parmi ces 15 ont pu être interrogés: ils avaient tous été traités par du sang ou ses dérivés.

. Sur 55 malades ayant subi des interventions cardiaques avec circulation extra-corporelle, 9 (soit 16%) avaient des anti IgA de spécificité limitée.

. Un seul malade sur 18 ayant subi une transplantation rénale avait développé un anti IgA de spécificité limitée.

. Par contre, 4 personnes présentant des anticorps sans que puisse être retrouvés des antécédents de "contact parentéral avec l' IgA " ont fait évoquer la possibilité d'une immunisation foeto-maternelle.

6- Iso-immunisation foeto-maternelle (VYAS, 49).

L'immunisation de la mère contre l' IgA du foetus est de constatation relativement fréquente : 15 % des accouchées récentes ont des anticorps anti IgA à "spécificité limitée ". Ce fait est à rapprocher des observations où des anticorps anti IgA ont été décrits chez des femmes n'ayant aucun antécédent transfusionnel.

Etant donné la fréquence de ces anticorps, et celle, croissante, du nombre de femmes rhésus - ayant un enfant Rhésus +, et recevant à la naissance, des gamma globulines anti Rhésus, on devrait constater plusieurs accidents après cette injection thérapeutique ; heureusement, il s'agit d'anticorps à "spécificité limitée " et à symptomatologie restreinte (prurit, érythème, urticaire). Il serait cependant indiqué, du moins chez les femmes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques évoquant l'existence d'anticorps anti IgA, de recourir à des préparations thérapeutiques de gamma globulines anti Rh totalement privées de gamma A.

L'observation décrite par L. RIVAT et Collaborateurs fait état d'un tel accident chez une primipare de 18 ans.

Par contre, l'immunisation du foetus par l'IgA ma-

ternelle semble rare et résulterait de l'effraction du sang maternel dans la circulation foetale à travers des villosités placentaires défectueuses.

VYAS , LEVIN et FUDENBERG (49) rapportent le cas d'une petite fille Sioux qui présentait un anticorps anti IgA à "spécificité limitée", de type IgM, anticorps qui reconnaissait sélectivement un déterminant antigénique présent chez la mère, absent chez le père. La mère n'avait pas d'anticorps anti IgA.

C H A P I T R E I V
- - - - -

CONCLUSION

Chez de tels sujets, dont celui de l'observation que nous avons rapportée, il faut évidemment s'abstenir de toute injection d' IgA, sous quelque forme que ce soit (sang total, plasma ou gamma globuline) puisque de telles injections entraînent des accidents immédiats bien que variables dans leur intensité. Ceci pose le problème de l'attitude à prendre quand des transfusions sont nécessaires. VYAS et Coll., ainsi que SCHMIDT et Coll. conseillent de laver de nombreuses fois les hématies (une dizaine de fois environ) afin d'éliminer au maximum les IgA absorbées à la surface des érythrocytes. En outre, la transfusion doit être effectuée lentement : Monsieur DEL a été transfusé deux fois de cette façon et ces deux transfusions ont été assez bien supportées.

Il serait cependant souhaitable de transfuser à de tels sujets des sangs compatibles. En effet, les études de BACHMAN et Coll. et d' HOBBS, faites sur des populations de donneurs, ont montré qu' environ un sujet sur 700 était agamma-A-globulinémique. Il serait donc des plus intéressants de pouvoir disposer en permanence de quelques flacons de sang de ce type, conservés à basse température, à -85°C ou -196°C . Leur recherche pourrait être effectuée à l'aide de techniques automatiques (26).

L'injection de gamma globulines standard est à proscrire.

Cependant, si une telle thérapeutique s'avérait nécessaire, comme ceci est fréquent dans les infections à répétitions rhinopharyngées ou bronchiques, il faudrait pouvoir disposer de lots exempts d' IgA, dont la fabrication devrait être étudiée.

Un problème particulier est soulevé par la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par des gamma globulines anti-Rh. En effet, la fréquence d'anti-IgA est de 15 à 20 % immédiatement après l'accouchement. En fait, l'observation de réactions à l'injection des

gamma globulines semble exceptionnelle.

Cette discordance peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- une spécificité étroite de l'anti IgA,
- une faible teneur en IgA dans les lots de gamma globulines,
- une injection très fréquemment intramusculaire et non intraveineuse, ce qui entraîne une symptomatologie vraisemblablement discrète n'attirant guère l'attention.
- le titre souvent très faible de ces anticorps,
- enfin, certains de ces anticorps pourraient ne pas fixer le complément et par suite, ne produiraient pas de réactions, ce qui reste à démontrer.

L'éventualité d'un tel accident n'est cependant pas à négliger comme viennent de l'indiquer RIVAT et Coll.

Il serait sans aucune doute utile d'effectuer une étude systématique des femmes recevant des immunoglobulines anti-Rh pour essayer de déterminer la fréquence de survenue de tels incidents.

En ce qui concerne la surveillance des sujets polytransfusés, il nous semble que la recherche d'anti-immunoglobulines devrait être systématique quand des incidents variables dans leur symptomatologie, telles réactions urticariennes, bouffées de chaleur, frissons, hyperthermie, sensation de malaise, sueurs profuses, collapsus, plus ou moins important ou à fortiori choc anaphylactique typique, sont signalés et que ces réactions ne sont pas expliquées par des allo anticorps anti-leucocytaires ou anti-plaquettaires. La fréquence des anti IgA a été en effet estimée à 35 % par VYAS et Coll. dans cette population de malades. Ces anticorps font partie du second groupe de réactions, ce qui nécessite pour leur dépistage, de disposer d'un panel de plusieurs IgA comportant des IgA₁ et des IgA₂.

Par ailleurs, une étude actuellement en cours dans le service du Professeur SALMON sur une population de polytransfusés a montré la présence fréquente d'anticorps anti IgG, anti IgM, anti Kappa, anti Lambda. Il est du plus haut intérêt de préciser le rôle éventuel de ces anticorps dans les réactions transfusionnelles en particulier, les réactions de type frisson, hyperthermie qui jusqu'alors ont souvent été rapportées aux anticorps anti leucocytes ou plaquettes sans qu'une étude immunologique ait permis de le confirmer.

C H A P I T R E V
- - - - -

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ALLISON, A.C., et B.S. BLUMBERG : Serum lipo-protein allotypes in man. Prog. Med. Genet. Ed. A.G. Steinberg et A.G. Bearn, 4, 176, 1965.
- 2 - BACHMAN, R. : Studies on the serum gamma A globulin level III. The frequency of a gamma A globulinemia . Scand. J. Clin. Lab. Invest., 17 , 316, 1965.
- 3 - BARANDUN, S., P. KISTLER, F. JEUNET, et H. ISLIKER : Intravenous administration of human gamma globulin . Vox Sang 7, 157-174, 1962.
- 4 - BELLANTI, J.A. : Role of local gamma A immunoglobulins in immunity . Amer. J. Dis. Child, 115, 239, 1968.
- 5 - BERG, K. : New serum type system in man. Ld system. Vox Sang, 10, 513-527, 1965.
- 6 - BLUMBERG, B.S., S. DRAY, et J.C. ROBINSON : Antigen polymorphism of low density beta-lipoprotein, allotypy in human serum. Nature (London), 194, 636 - 658, 1962.
- 7 - BOFFA, G.A. : Les immunoglobulines - Caractères généraux - Enseignement, 1970.
- 8 - BRANDTZAEG, P. : Human secretory immunoglobulins . Clin. Exper. Immunology, Vol. 8, n°1, 1971.
- 9 - BUSER, R., R. BUTLER, et M.R. DU PAN : Susceptibility to infection and IgA deficiency in the infant . J. Ped., 72, 29, 1968.

.../...

- 10 - COLLINS - WILLIAMS, C., C. LAMENZA, et R. NIZAMI : Immunoglobulines IgA : a review of the litterature . Annals of Allergy, 27, 1969.
- 11 - COLLINS - WILLIAMS, C., B. TOFT, L. GENEROSO, et M. MASCARELLO : Quantitative immunoglobulin levels (IgG, IgA, IgM) in children determined by the Hyland immunoplate technic . Canad. Med. Assoc . J., 96, 1510, 1967.
- 12 - COLLINS - WILLIAMS, C., C. LAMENZA, et H. KOKUBU : Deficiency of IgA in serum and respiratory secretions. Canad. Med. Assoc. J., 99, 1069, 1968.
- 13 - DAMESHEK, W., et NEBER J., Transfusion reactions to plasma constituent of whole blood, their pathogenesis and treatment by washed red blood cell transfusions. Blood 5, 129, 147, 1950.
- 14 - EDELMAN, G.M. : Dissociation of gamma globulin . J. Am. Chem. Soc., 81, 3155, 1959.
- 15 - EDELMAN, G.M., et J.A. GALLY : A model for the 7 S antibody molecule. Proc. Nat. Acad. Sci., 51, 846, 1964.
- 16 - FEINSTEIN, D., et E.C. FRANKLIN : Two antigenically distinguishable subclasses of human A myeloma proteins differing in their heavy chains . Nature, 212, 1496, 1966.
- 17 - FISHER, K. : Immunhämatologische und Klinische Befunde bei einem Transfusionszwischenfall infolge Gm(a) Antikörperbildung . Bibl. Haemat., 23, 434-440, 1965.
- 18 - FRANKLIN, E.C. : Structural units of human 7 S gamma globulin . J. Clin. Invest., 39, 1933, 1960.
- 19 - FUDENBERG, H.H., E.R. STIEHM, E.C. FRANKLIN, et M. MELTZER , et B. FRANGIONE : Antigenicity of hereditary human gamma globulin (Gm) factors biological and biochemical aspects. Gold Spring Harbor Symp., Quant. Biol., 29, 463-472, 1961.
- 20 - FUDENBERG, H.H., E.R. GOLD, G.N. VYAS, et N.R. MACKENKIE : Human antibodies to human IgA globulins. Immunochemistry, Pergamon Press., 5, 203-216, 1968.

- 21 - GOLD, E.R., et H.H. FUDENBERG : *Chromic chloride* : a coupling reagent for passive hemagglutination reactions. J. Immunology, 99, n°5, 1967.
- 22 - GRUBB, R. : Human antihuman globulins. Invited Lecture, 21st Annual Meeting . Am. Ass. Blood Banks, Washington, D.C., 1968 .
- 23 - HOBBS, J.R. : Immune imbalance in dysgammaglobulinemia type IV. Lancet 1, 110, 1968.
- 24 - KUNKEL, H.G., et R.A. PRENDERGRAST : Subgroups of gamma A immune globulins. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 122, 910, 1966.
- 25 - KUNKEL, H .G., W.K. SMITH, F.G. JOSLIN, J.B. NATVIG, et S.D. LITWIN : Genetic markers of the gamma A₂ subgroup of gamma A immunoglobulins. Nature, 223, 1247, 1969.
- 25 - KUNKEL, H.G., W.K. SMITH, et J.B. NATVIG : Human antibodies to gamma A₁ and bis gamma A₂ globulins. Detection of a gamma A₂ genetic marker (Symposium), Nature 223, 1247.
- 26 - LITWIN, S.D., et CAMP, F.R., Jr : Automated detection of Gm factors of human gamma G globulins. Vox Sang, 17, 194, 1969.
- 27 - MENDES DE LEON, D.E., et M. VAN DER HART : Severe plasma reaction after transfusions of blood and serum. Vox Sang, 5, 30-33, 1955.
- 28 - MILLER, W.V., P.V. HOLLAND, E. SUGARBAKER, W. STROBER, et T.A. WALDMANN : Anaphylactic reaction to IgA : A difficult transfusion problem . Amer. J. Clin. Path., 54, 618, 1970.
- 29 - MOLLISON, P.L. : Blood transfusion in clinical medicine. 4th, Ed. F.A. Davis, Philadelphia, 1967.
- 30 - OGRA, P.L., et D.T. KARZON : J. Immunol., 102, 15, 1969.
- 31 - OUDIN, J. et M. MICHEL : Sur les spécificités idiotypiques des anticorps de lapin anti-S typhi . C.R. Acad. Sci., 268, 230, 1969.

- 32 - PORTER, R.R. : Separation and isolation of fractions of rabbit gamma-globulin containing the antibody and the antigenic combining sites. Nature, 182, 670, 1958.
- 33 - PORTER, R.R. : The hydrolysis of rabbit gamma globulin and antibodies with crystalline papaïn. Biochem. J., 73, 119, 1959.
- 34 - RIVAT, C. : Structure des immunoglobulines, des gamma G humaines. (Centre Départemental de Rouen).
- 35 - RIVAT, L., C. RIVAT, P. PARENT, et C. ROPARTZ : Accident survenu après injection de Y-globulines anti-Rh dû à la présence d'anticorps anti-IgA. Presse Med., 47, 2072, 1970.
- 36 - ROPARTZ, C. : L'allotypie et l'isotypie des gamma G humaines. Revue du Praticien, 21, 9, 1971.
- 37 - ROPARTZ, C., J. LENOIR, Y. HEMET, et L. RIVAT : Possible origins of anti Gm sera . Nature (London), 188, 1120, 1960.
- 38 - SELIGMANN, M. et M. KLEIN : Structure et activité biologique des immunoglobulines humaines. Revue du Praticien, 21, 6, 1971.
- 39 - SCHMIDT, A.P., H.R. TASWELL, et C.J. GLEICH : Anaphylactic transfusion reaction associated with anti-IgA antibody. New Engl. J. Med., 23, 188, 1969.
- 40 - STEINBUCH, M. : Les protéines du plasma. Enseignement destiné à la formation des Chefs de Centres de transfusion sang^uline. CNTS, 1970.
- 41 - TOMASI, T.B. : Structure and function of mucosal antibodies. Annual Review of Medicine, 21, 1970.
- 42 - VAERMAN, J.P., J.F. HEREMANS, et C.B. LAURELL : Distribution of alpha chain subclasses in normal and pathological IgA globulins. Immunology, 14, n° 3, 1968.

- 43 - VALENTINE, R.C., et M.N. GREEN : Electron microscopy of an antibody hapten complex. J. Mol. Biol., 27, 615, 1967.
- 44 - VYAS, G.N., et H.H. FUDENBERG : Immunobiology of human anti IgA : a serologic and immunogenetic study of immunization to IgA in transfusion and pregnancy. 20th Annual Meeting of the Am. Ass. Blood Banks, Washington, D.C. (Octobre 1968).
- 45 - VYAS, G.N., et H.H. FUDENBERG, : Am(1) , the first genetic marker of human immunoglobulin . A. Clin. Res., 17, 469, 1969.
- 46 - VYAS, G.N., H.A. PERKINS, et H.H. FUDENBERG : Anaphylactoid transfusion reaction associated with anti IgA . Lancet, 2, 312-315, 1968.
- 47 - VYAS, G.N., L. HOLMDAHL, H.A. PERKINS, et H.H. FUDENBERG : Serologic specificity of human anti-IgA and its significance in transfusion. Blood, 34, 573, 1969.
- 48 - VYAS, G.N., et H.H. FUDENBERG : Isoimmune anti-IgA causing anaphylactoid transfusion reactions . New Engl. J. Med., 280 , 1075, 1969.
- 49 - VYAS, G.N., A.S. LEVIN, et H.H. FUDENBERG : Intrauterine isoimmunization caused by maternal IgA crossing the placenta. Nature, 225, 275, 1970.

Vu, le Président de Thèse

Pr. Robert ANDRE

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. Jean LOYGUE

Vu et Permis d' Imprimer

Le Recteur de l' Académie de Paris

R. MALLET

